

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

15.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 0 月 1 4 日  
Date of Application:

REC'D 09 DEC 2004

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 5 3 4 9 1  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 5 3 4 9 1 ]

WIPO            PCT

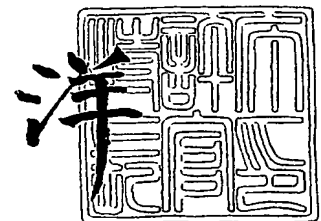
出 願 人            北興化学工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 2 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 1 0 6 6 9 9

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P-B1530  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07C 35/16  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県厚木市戸田 2297 番地 3 ソレーユ・f 202 号  
    【氏名】 北 雄一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県座間市立野台一丁目 4 番 6 号 サンライズ立野台 101 号  
    【氏名】 山口 将憲  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都町田市金井六丁目 37 番 30 号 サニーヒルハイツ 102  
    【氏名】 友田 明宏  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県海老名市門沢橋 904 番地 スターハイツヒル 303  
    【氏名】 森 哲也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区みたけ台 7 番地 16  
    【氏名】 神辺 健司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区宿河原二丁目 42 番 25-201 号  
    【氏名】 高橋 篤  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000242002  
    【氏名又は名称】 北興化学工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100100549  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 川口 嘉之  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100090516  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 松倉 秀実  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100089244  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 遠山 勉  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 192372  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

シロースイノシトール及びシロースイノシトール以外の中性糖を含有する混合液に、該混合液中に溶解したシロースイノシトールの 2 モル倍以上の量のホウ酸及び金属塩を加え、かつ該混合液の pH を 8.0~11.0 に調整してシロースイノシトール・ホウ酸複合体を形成させる第 1 の工程、前記複合体を混合液から分離する第 2 の工程、分離した複合体を酸に溶解させてシロースイノシトールとホウ酸に開裂させる第 3 の工程、第 3 の工程で得られた酸性溶液又は酸性懸濁液からシロースイノシトールを単離精製する第 4 の工程を含む、シロースイノシトールの製造方法。

**【請求項 2】**

前記第 1 の工程において、加えるホウ酸及び金属塩の量が、前記混合液中に溶解したシロースイノシトールの 2 モル倍以上、かつ 3 モル倍以下であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

**【請求項 3】**

前記第 1 の工程において、前記混合液の pH を 9.0~10.0 に調整することを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

**【請求項 4】**

前記金属塩が、NaCl、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、NaHSO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、硼砂、KCl、KHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、KHSO<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、MgCl<sub>2</sub>、MgCO<sub>3</sub>、および MgSO<sub>4</sub> からなる群より選ばれる 1 種または 2 種類以上の金属塩である、請求項 1 に記載の製造方法。

**【請求項 5】**

前記シロースイノシトール及びシロースイノシトール以外の中性糖を含有する混合液が、シロースイノソースを含有する溶液中でシロースイノソースを還元することにより得られるミオースイノシトール及びシロースイノシトールを含有する混合液である、請求項 1 に記載の製造方法。

**【請求項 6】**

前記第 3 の工程において、前記複合体を酸に溶解させて得られた溶液を 0.1 規定以上の酸性に調整し、かつ、前記第 4 の工程において、前記酸性溶液を強酸性イオン交換樹脂、及び強塩基性イオン交換樹脂又はホウ酸選択的吸着樹脂に接触させた後、該酸性溶液からシロースイノシトールを析出させることを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

**【請求項 7】**

前記第 4 の工程において、前記酸性溶液又は酸性懸濁液に水溶性有機溶媒を加えてシロースイノシトールを析出させることを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

**【請求項 8】**

前記水溶性有機溶媒がエタノール又はメタノールであり、前記酸性溶液又は酸性懸濁液に対して、エタノールを 0.3~3 倍容、又はメタノールを 0.3~5 倍容加えることを特徴とする、請求項 7 に記載の製造方法。

**【請求項 9】**

前記水溶性有機溶媒がエタノール又はメタノールであり、前記酸性溶液又は酸性懸濁液に対して、エタノールを 0.6~1.5 倍容、またはメタノールを 0.9 倍容~2 倍容加えることを特徴とする、請求項 7 に記載の製造方法。

**【請求項 10】**

シロースイノソースを含有する溶液中において、シロースイノソースを水素化ホウ素金属塩を用いて還元し、ミオースイノシトール及びシロースイノシトールを含有する混合液を得る第 1 の工程、前記混合液に酸を加えて混合液中のシロースイノシトール・ホウ酸複合体を溶解させ、かつ溶液を 0.01 規定以上の酸性溶液に調整する第 2 の工程、及び前記酸性溶液に、水溶性有機溶媒をミオースイノシトールが析出しない量で加えて、シロースイノシトールのみを析出させる第 3 の工程を含む、シロースイノシトールの製造方法。

**【請求項 11】**

前記第3の工程において、加える水溶性有機溶媒がエタノール、メタノール又は1-プロパノールであり、前記酸性溶液に対して、エタノールを0.2~0.4倍容、メタノールを0.2~0.8倍容、又は1-プロパノールを0.2~0.4倍容加えることを特徴とする、請求項10に記載の製造方法。

【請求項12】

前記第3の工程において、加える水溶性有機溶媒がエタノール、メタノール又は1-プロパノールであり、前記酸性溶液に対して、エタノールを0.35~0.45倍容、メタノールを0.45~0.55倍容、又は1-プロパノールを0.35~0.45倍容加えることを特徴とする、請求項10に記載の製造方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】シロイノシトールの製造方法

## 【技術分野】

【0001】

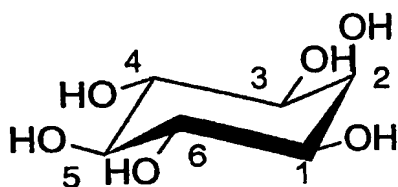
本発明は、シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液から、シロイノシトール (scyllo-Inositol) を効率良く製造する方法に関する。本発明はまた、シロイノソースからシロイノシトールを効率よく製造する方法に関する。シロイノシトール (scyllo-Inositol) は生物活性を有しており、医薬品等として有望な物質である。

## 【背景技術】

【0002】

ミオイノシトールは次の立体構造式 (A)

【化1】



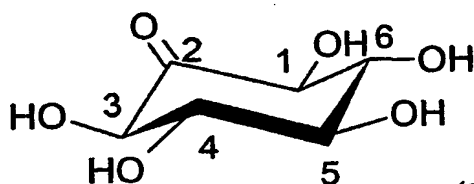
(A)

で表される天然に産する既知の物質である。

【0003】

また、シロイノソースは次の立体構造式 (B)

【化2】



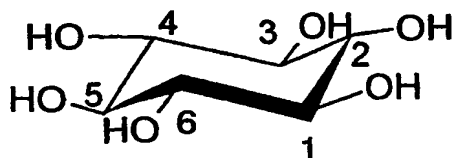
(B)

で表される既知の物質である。

【0004】

さらに、シロイノシトールは次の立体構造式 (C)

【化3】



(C)

で表される既知の化合物である。

【0005】

シロイノシトールはミオイノシトールの立体異性体の一つで動物・植物中に広く見出される物質である。また、シロイノソースはミオイノシトールの2位のアキシャル水酸基が酸化された構造を有する化合物であり、これも天然物として普遍的に存在する。

【0006】

シロイノシトールはアルツハイマー病の治療薬 (非特許文献1 参照) や、生理活性物

質の合成原料（特許文献 1 参照）、液晶化合物の合成原料（特許文献 2 参照）としての用途が期待されている物質である。

#### 【0007】

化学合成的手法でのシロ－イノシトールの製法としては、(i) ヘキサヒドロキシベンゼンをラネーニッケルで還元し、シロ－イノシトールを得る方法（非特許文献 2 参照）。(ii) グルコフラノース誘導体から 5 段階の反応でシロ－イノソースを得て還元し、シロ－イノシトールを得る方法（非特許文献 3 参照）。(iii) シス－トリオキサートリ－ス－ホモベンゼンを原料に 4 段階以上の反応でシロ－イノシトールを得る方法（非特許文献 4 参照）。(iv) ミオ－イノシトールを白金触媒で酸化しシロ－イノソースを得、続いてエステル化したのち還元と加水分解を行って、シロ－イノシトールを得る方法（特許文献 2 参照）等がある。

#### 【0008】

しかしながら、これら既知のシロ－イノシトールの製造方法は、いずれも工業的規模で実施する方法としては、操作の煩雑さ、あるいは経済性の面で問題があるので、必ずしも満足し得るものではなかった。

#### 【0009】

また、微生物酸化により製造したシロ－イノソースを還元することにより、シロ－イノシトールを製造する方法も知られている（特許文献 3 参照）。しかしながら、シロ－イノソースの還元によって得られる物質はシロ－イノシトールとミオ－イノシトールの混合物であるため、混合物を脱塩精製し、さらに濃縮液から溶解度の低いシロ－イノシトールを晶析によって得るという操作が必要であった。そのため、このような方法は多くの操作を要し、シロ－イノシトールの収率という点で改善の余地があった。このような状況のもと、シロ－イノシトールを簡便に効率よく製造するために、シロ－イノソースの還元等によって得られるシロ－イノシトールとミオ－イノシトールの混合物から精製シロ－イノシトールを製造する方法の開発が望まれていた。

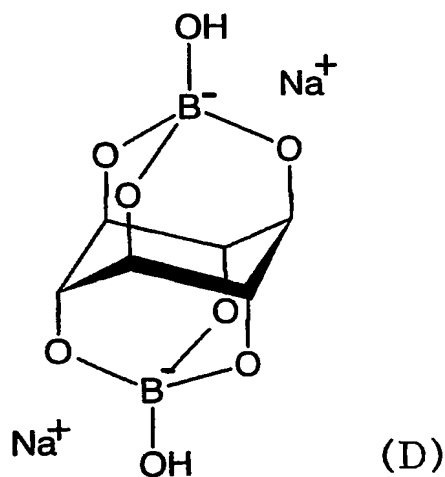
#### 【0010】

溶液中で、 $\text{NaBH}_4$  を用いてシロ－イノソースを還元した場合、反応後の溶液にはミオ－イノシトール、シロ－イノシトールの他にシロ－イノシトール・ホウ酸複合体が少量含まれる。このようなシロ－イノシトール・ホウ酸複合体については、まず、複合体を沈殿物としてろ過し、稀硫酸に溶解し、メタノールを加えて、ホウ酸と共沸させて、ホウ酸を除去し、残った溶液をイオン交換樹脂で脱塩して、シロ－イノシトールを得る方法（非特許文献 5 参照）が知られていた。

#### 【0011】

このシロ－イノシトール・ホウ酸複合体は以下の立体構造式 (D) で表される物質である。

#### 【化 4】



## 【0012】

しかしながら、上記のような  $\text{NaBH}_4$  を用いてシロイノソースを還元する方法においては、生じるシロイノシトール・ハウ酸複合体の割合は低く、溶液中にもシロイノシトールが生成するため、複合体と溶液成分とを分離し、それぞれからシロイノシトールを得る必要があった。さらに、複合体からシロイノシトールを得るためには、大量の有機溶媒を必要としていたため、経済性の面で改善の余地があった。従って、工業規模で簡便に且つ効率良くシロイノシトールを製造する方法が要望されていた。

【特許文献1】米国特許 第5,412,080号公報

【特許文献2】ドイツ連邦共和国特許 第3,405,663号公報

【特許文献3】特開平2003-102492公報

【非特許文献1】「ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)」(米国)、2000年、275巻 (No.24)、p.18495 ? 18502

【非特許文献2】「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (Journal of the American Chemical Society)」(米国)、1948年、70巻p. 2931~2935

【非特許文献3】「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (Journal of the American Chemical Society)」(米国)、1968年、90巻、p. 3289-3290

【非特許文献4】「アンゲヴァント・ヘミー (Angewandte Chemie)」(ドイツ)、1973年、85巻、p. 1110-1111

【非特許文献5】「ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)」(米国)、1958年、23巻、p.329~330

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0013】

本発明は、シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液から、高純度のシロイノシトールを効率よく製造する新しい方法を提供することを課題とする。本発明はまた、シロイノソースから、高純度のシロイノシトールを効率よく製造する新しい方法を提供することを課題とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0014】

本発明者らは、シロイノソースの還元等によって得られる、シロイノシトール、及びミオイノシトールなどの中性糖を含有する混合液から、効率良くシロイノシトールを製造するためには、シロイノシトール・ハウ酸複合体を形成させることが有利であると考えた。このような考えに基づいて、本研究者らは、シロイノシトールとミオイノシトールの混合液中のシロイノシトールのみを効率良く、シロイノシトール・ハウ酸複合体に導く方法を、鋭意研究した。その結果、シロイノシトール、ハウ酸、及び金属イオンからなるシロイノシトール・ハウ酸複合体は、特異な結合を有し、他の中性糖の複合体には見られない溶解度の低い複合体であることを見出した。さらに、混合液中の溶解シロイノシトールに対して、2モル倍以上、好ましくは2~3モル倍のハウ酸と金属塩を加え、かつ、溶液をpH8.0~11.0、好ましくはpH9.0~10.0のアルカリ性に保つことにより、シロイノシトール・ハウ酸複合体が効率良く形成し、沈殿することを見出した。このような条件の下で、シロイノシトール、及びミオイノシトールなどの中性糖を含有する混合液からシロイノシトール・ハウ酸複合体を形成させ、該複合体を酸に溶解させた後、イオン交換樹脂や水溶性有機溶媒などを用いて精製することにより、シロイノシトールを効率よく製造することに成功し、本発明を完成させるに至った。

## 【0015】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

(1) シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液に、該混合液中に溶解したシロイノシトールの2モル倍以上の量のハウ酸及び金属塩を加え、かつ該混合液のpHを8.0~11.0に調整してシロイノシトール・ハウ酸複合体を

形成させる第1の工程、前記複合体を混合液から分離する第2の工程、分離した複合体を酸に溶解させてシロイノシトールとホウ酸に開裂させる第3の工程、第3の工程で得られた酸性溶液又は酸性懸濁液からシロイノシトールを単離精製する第4の工程を含む、シロイノシトールの製造方法。

(2) 前記第1の工程において、加えるホウ酸及び金属塩の量が、前記混合液中に溶解したシロイノシトールの2モル倍以上、かつ3モル倍以下であることを特徴とする、(1)の製造方法。

(3) 前記第1の工程において、前記混合液のpHを9.0~10.0に調整することを特徴とする、(1)の製造方法。

(4) 前記金属塩が、NaCl、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、NaHSO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、硼砂、KCl、KHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、KHSO<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、MgCl<sub>2</sub>、MgCO<sub>3</sub>、およびMgSO<sub>4</sub>からなる群より選ばれる1種または2種類以上の金属塩である、(1)の製造方法。

(5) 前記シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液が、シロイノソースを含有する溶液中でシロイノソースを還元することにより得られるミオイノシトール及びシロイノシトールを含有する混合液である、(1)の製造方法。

(6) 前記第3の工程において、前記複合体を酸に溶解させて得られた溶液を0.1規定以上の酸性に調整し、かつ、前記第4の工程において、前記酸性溶液を強酸性イオン交換樹脂、及び強塩基性イオン交換樹脂又はホウ酸選択的吸着樹脂に接触させた後、該酸性溶液からシロイノシトールを析出させることを特徴とする、(1)の製造方法。

(7) 前記第4の工程において、前記酸性溶液又は酸性懸濁液に水溶性有機溶媒を加えてシロイノシトールを析出させることを特徴とする、(1)の製造方法。

(8) 前記水溶性有機溶媒がエタノール又はメタノールであり、前記酸性溶液又は酸性懸濁液に対して、エタノールを0.3~3倍容、又はメタノールを0.3~5倍容加えることを特徴とする、(7)の製造方法。

(9) 前記水溶性有機溶媒がエタノール又はメタノールであり、前記酸性溶液又は酸性懸濁液に対して、エタノールを0.6~1.5倍容、またはメタノールを0.9倍容~2倍容加えることを特徴とする、(7)の製造方法。

(10) シロイノソースを含有する溶液中において、シロイノソースを水素化ホウ素金属塩を用いて還元し、ミオイノシトール及びシロイノシトールを含有する混合液を得る第1の工程、前記混合液に酸を加えて混合液中のシロイノシトール・ホウ酸複合体を溶解させ、かつ溶液を0.01規定以上の酸性溶液に調整する第2の工程、及び前記酸性溶液に、水溶性有機溶媒をミオイノシトールが析出しない量に加えて、シロイノシトールのみを析出させる第3の工程を含む、シロイノシトールの製造方法。

(11) 前記第3の工程において、加える水溶性有機溶媒がエタノール、メタノール又は1-プロパノールであり、前記酸性溶液に対して、エタノールを0.2~0.4倍容、メタノールを0.2~0.8倍容、又は1-プロパノールを0.2~0.4倍容加えることを特徴とする、(10)の製造方法。

(12) 前記第3の工程において、加える水溶性有機溶媒がエタノール、メタノール又は1-プロパノールであり、前記酸性溶液に対して、エタノールを0.35~0.45倍容、メタノールを0.45~0.55倍容、又は1-プロパノールを0.35~0.45倍容加えることを特徴とする、(10)の製造方法。

#### 【発明の効果】

#### 【0016】

本発明によれば、シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液から、効率良くシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させることができ、得られたシロイノシトール・ホウ酸複合体から高純度のシロイノシトールを効率よく簡便な操作で得ることができる。また、本発明によれば、シロイノソースから高純度のシロイノシトールを効率よく簡便な操作で得ることができる。



## 【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

以下に本方法を詳しく説明する。

【0018】

<1>シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液からシロイノシトールを製造する方法

第1の発明は、シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液に、該混合液中に溶解したシロイノシトールの2モル倍以上の量のホウ酸及び金属塩を加え、かつ該混合液のpHを8.0~11.0に調整してシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させる第1の工程、前記複合体を混合液から分離する第2の工程、分離した複合体を酸に溶解させてシロイノシトールとホウ酸に開裂させる第3の工程、第3の工程で得られた酸性溶液又は酸性懸濁液からシロイノシトールを単離精製する第4の工程を含む、精製されたシロイノシトールの製造方法に関する発明である。

【0019】

この製造方法の第1の工程は、シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液に、該混合液中に溶解したシロイノシトールの2モル倍以上の量のホウ酸及び金属塩を加え、かつ該混合液のpHを8.0~11.0に調整してシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させる工程である。

【0020】

ここで用いる「シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液」は溶液であっても懸濁液であってもよい。さらに、「シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖」以外の物質を含むものであってもよく、予め少量のシロイノシトール・ホウ酸複合体を含むものであってもよい。混合液中に含まれる中性糖としては、4炭糖、5炭糖、6炭糖、7炭糖の中性糖が好ましく、例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトースなどのアルドース、ケトース、イノシトールの各種異性体、及びグリセロール、エチレングリコールなどの多価アルコール類を挙げることができる。ここで、イノシトールの異性体としては、例えばミオイノシトール、D-キロイノシトール、L-キロイノシトール、エピーイノシトール、ムコイノシトール、アロイノシトール、シス-イノシトール、ネオ-イノシトールを挙げることができる。

【0021】

これらのうち、ミオイノシトールを特に好適に使用することができ、この場合の「シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液」としては、例えば、以下に示すようにしてシロイノソースを還元した場合に生じる、シロイノシトールとミオイノシトールを含む混合液を挙げることができる。

【0022】

還元反応に用いるシロイノソースは、例えば、培地や溶液中で微生物を用いてミオイノシトールを酸化することによって得られるもの（特開2003-102492号公報）を使用することができる。微生物酸化によって得られるシロイノソースは、精製した後溶解して用いてもよいが、培養液を用いてもよい。また、還元反応には、白金触媒でミオイノシトールを酸化して調製したシロイノソースを使用することもできる。

【0023】

シロイノソースをシロイノシトールに還元するために用いる還元剤は、水系中でシロイノソースをシロイノシトールに還元することのできる還元剤であれば特に限定されないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウムを例示することができる。

【0024】

シロイノソースの還元反応は、例えば、20% (w/v) 以下の含量でシロイノソースを溶解した溶液に、還元剤を粉末または水溶液として添加することによって行うことができる。この際に溶液を攪拌することが好ましい。また、還元反応により反応熱が発生す

ることがあるが、生成したイノソースの分解を押さえるために、反応液を 50℃以下になるように制御するのが望ましい。さらに、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を使用する場合には、還元剤の一部が分解して水素ガスが発生することがあるが、水素ガスの発泡を押さえるために消泡剤などを添加しておくことが好ましい。

#### 【0025】

シロイノソースの還元によって得られるシロイノシトールとミオーイノシトールの混合液中において、シロイノシトールは、濃度が約 1.6% (w/v) を超えると、徐々に結晶化を始める。通常、5% (w/v) のシロイノソース水溶液の還元により、約 3% (w/v) ミオーイノシトール、及び約 2% (w/v) シロイノシトールが生じるが、室温で数時間放置すると、シロイノシトールの過飽和部分の約 0.4% (w/v) が結晶化を始める。そのため、シロイノソースの還元によって得られるシロイノシトールとミオーイノシトールの混合液を用いる場合は、このシロイノシトール自体の結晶が出る前に、シロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させる工程を行う方が好ましい。シロイノソースの還元反応後、直ぐにシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させる工程を行うことがより好ましい。

#### 【0026】

第 1 の工程では、上記のような「シロイノシトールとミオーイノシトールを含む混合液」などの「シロイノシトール及びシロイノシトール以外の中性糖を含有する混合液」に、ホウ酸及び金属塩を、それぞれ、混合液中に溶解しているシロイノシトールの 2 モル倍以上、好ましくは 2 モル倍以上、かつ 3 モル倍以下の量で加えて、溶解させた後、混合液の pH を pH 8.0~11.0、好ましくは pH 9.0~10.0 のアルカリ性に調整することによって行う。なお、ここで 2 モル倍とは 2 倍のモル数をいう。反応液の pH は NaOH、KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> などの塩基で調整することができる。

#### 【0027】

ここで、添加する金属塩は、例えば NaCl、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、NaHSO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、硼砂、KCl、KHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、KHSO<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、MgCl<sub>2</sub>、MgCO<sub>3</sub>、および MgSO<sub>4</sub> からなる群より選ばれる、1 種または 2 種類以上の金属塩を使用することができる。また、添加するホウ酸の量は、混合液中に既にホウ酸が含まれている場合は、その量と合わせて、溶解シロイノシトールの量の 2 倍以上のモル数、好ましくは 2 倍以上、かつ 3 倍以下のモル数になるような量にする。

#### 【0028】

第 1 の工程は、ホウ酸や金属塩を混合液中に効率よく溶解させるため、及び pH 調整時に溶液を均一にするために、攪拌しながら行うことが好ましい。この工程は、5℃~85℃、好ましくは 15~40℃ の範囲の温度で行なうのが望ましい。この工程に要する時間は、シロイノシトール・ホウ酸複合体が必要量得られる限り特に限定されないが、90% 以上の回収率を得るためには、12~76 時間が好ましい。

#### 【0029】

シロイノシトール・ホウ酸複合体は、NMR で確認した水への溶解度が 0.01% (w/v) 以下であるため、混合液中では大部分が沈殿として存在する。第 2 の工程では、このシロイノシトール・ホウ酸複合体を混合液から分離する。この工程では、通常の固液分離操作が適用でき、例えば、ろ過操作、遠心分離操作などが適用しうる。なお、この工程によってシロイノシトール・ホウ酸複合体を分離した後の混合液中に残留するシロイノシトールは、0.2% (w/v) 以下の濃度であるため、反応開始前の混合液中に含有されていたシロイノシトールの大部分をシロイノシトール・ホウ酸複合体の形で回収できることになる。一方、ミオーイノシトール等の中性糖は溶液中に溶解した状態で存在するため、ろ過操作ではろ液に存在し、この工程によって中性糖とシロイノシトールを分離することができることになる。

#### 【0030】

分離されたシロイノシトール・ホウ酸複合体は乾燥させ、粉末として単離することができる。また、必要があれば、熱水から再結晶することにより、結晶として単離すること

もできる。

#### 【0031】

次に、第3の工程では、分離されたシロイノシトール・ホウ酸複合体を酸に溶解する。この溶解により、シロイノシトール・ホウ酸複合体は、シロイノシトールとホウ酸に開裂し、さらに複合体に結合していた金属イオンも溶液中に解離する。この工程で、溶解に用いる酸の種類としては、複合体を溶解することができる限り特に限定されないが、金属イオンの種類によって、溶解度積の低い塩を形成しないものが望ましい。好ましくは塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸を用いることができ、より好ましくは塩酸を用いることができる。これらの酸は、溶解によって生じる金属イオンと中和反応を起こすため、シロイノシトール・ホウ酸複合体を溶解した溶液が、最終的に0.1規定以上の酸性溶液となるように調整することが好ましい。また、シロイノシトール・ホウ酸複合体を効率よく溶解させるためには、1規定以上の酸で複合体を溶解し、最終的に0.1規定以上の酸性溶液にすることが好ましい。

#### 【0032】

第4の工程では、第3の工程で得られた酸性溶液又は酸性懸濁液からシロイノシトールを単離精製する。酸性溶液からシロイノシトールを単離精製する方法は、特に限定されないが、例えば後述するようなイオン交換樹脂等の樹脂を用いる方法、有機溶媒への溶解度差を利用する方法などを用いることができる。

#### 【0033】

また、ホウ酸を遊離させた後、低級アルコールを加え、低級アルコールとホウ酸のエステルとして、減圧留去する方法 (Journal of Organic Chemistry、23巻、p.329~330、1958年) を用いてもよい。

#### 【0034】

これらの方法のうち、イオン交換樹脂を用いたシロイノシトールの単離精製方法は以下のようにして行うことができる。この場合、第3の工程で得られた液体は複合体が完全に溶解した0.1規定以上の酸性溶液であることが好ましい。また、この酸性溶液は、遊離したシロイノシトールが析出しない様にするため、シロイノシトール・ホウ酸複合体の割合が2.5 (w/v) %以下になるような容量で酸を加えて調製されたものであることが好ましい。

#### 【0035】

このような酸性溶液を、まず、金属イオンを除去するために強酸性イオン交換樹脂と接触させる。用いる強酸性イオン交換樹脂は、金属イオンを吸着するものであれば特に限定されないが、例えば、硫酸基を有するイオン交換樹脂を挙げることができる。例えば、DuoliteC20・H<sup>+</sup>タイプ (住友化学) などを挙げることができる。接触の仕方は、バッチ的に、一定量の溶液に強酸性イオン交換樹脂を加えて攪拌する操作によって行なっても良いが、カラム状に詰めた強酸性イオン交換樹脂に溶液を通過させて行なう方が望ましい。

#### 【0036】

強酸性イオン交換樹脂により金属イオンが除去された溶液は、次に、ホウ酸を除去するため、強塩基性イオン交換樹脂または、ホウ酸吸着樹脂と接触させる。これらの樹脂は、ホウ酸を吸着するものである特に限定されないが、例えば、強塩基性イオン交換樹脂としては4級アンモニウム基を有するものが挙げられ、ホウ酸吸着樹脂としてはN-メチルグルカミン基を有するものなどが挙げられる。具体的には、強塩基性イオン交換樹脂としてDuoliteA116・OH<sup>-</sup>タイプ (住友化学) などを挙げることができる。また、ホウ酸吸着樹脂として具体的には、Duolite ES371N (住友化学) などを挙げることができる。接触の仕方は、バッチ的に、一定量の溶液にイオン交換樹脂を加えて攪拌する操作によって行なっても良いが、カラム状に詰めたイオン交換樹脂に溶液を加えて行なった方が望ましい。

#### 【0037】

樹脂に接触させる順番は、ホウ酸とシロイノシトールが、酸性状態で解離しているため、順不同ではなく、始めに、強酸性イオン交換樹脂、次に、強塩基性イオン交換樹脂またはホウ酸吸着樹脂の順序で接触させる。

**【0038】**

これらの樹脂に接触させて、金属イオン及びホウ酸が除去された溶液には、中性糖であるシロイノシトールのみが含まれる。したがって、この溶液を常法によって濃縮してシロイノシトールを析出させることによって、精製されたシロイノシトールを結晶または粉末として単離できる。

**【0039】**

また、第4の工程において、有機溶媒への溶解度差を利用してシロイノシトールを単離精製する場合は、以下のようにして行うことができる。なお、この方法においては、溶解後、有機溶媒添加までの間にイオン交換樹脂等による精製操作を行わないため、第3の工程の酸による溶解によって得られる液体は、溶解液であってもよいが、懸濁液であってもよい。また、第3の工程では、溶解後にシロイノシトールが析出しやすくするため、シロイノシトール・ホウ酸複合体の割合が2.5% (w/v) 以上、好ましくは3.0%~10% (w/v)、より好ましくは、4.0%~6.0% (w/v) になるような容量で酸を加えることが望ましい。

**【0040】**

まず、遊離したシロイノシトールを析出させるため、得られた酸性溶液または懸濁液に水溶性有機溶媒を加える。使用される有機溶媒は、ホウ酸が溶解し、酸と塩を形成した金属塩が溶解した状態でシロイノシトールを析出させることのできるものであれば特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノールが挙げられる。

**【0041】**

有機溶媒の量は、例えば、エタノールを用いる場合、酸性溶液に対して、0.3~3倍容のエタノールを加えることが好ましく、0.6~1.5倍容のエタノールを加えることがより好ましい。メタノールを用いる場合、酸性溶液に対して、0.3~5倍容のメタノールを加えることが好ましく、0.9~2倍容のメタノールを加えることがより好ましい。特にシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させる時に使用した金属塩が、NaCl、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の内の、いずれか一つ、または、2種類以上である場合においては、これらの容量で有機溶媒を加えることが有効である。さらに、水溶性有機溶媒を加えた後の混合液が、0.1規定以上の酸性溶液になるように調整することが好ましい。

**【0042】**

第4の工程において、混合系が、均一溶液の場合は、必ずしも攪拌しなくてもよいが、懸濁液の場合は攪拌したほうが好ましい。また、混合する温度は、シロイノシトールのみが析出する温度であれば、特に限定されないが、好ましくは-10℃~50℃、より好ましくは4℃~35℃とする。混合する時間は、10分~24時間が好ましく、3~5時間がより好ましい。

**【0043】**

この様な操作によってシロイノシトールのみを析出させることができる。析出したシロイノシトールを、ろ過または、遠心分離などの通常の固液分離操作によって、溶液から分離することができる。得られたシロイノシトールは純粋なものであるが、必要があれば、再結晶などの方法によって、結晶として得ることもできる。より純度を上げるために、析出したシロイノシトールを水に溶解した後、イオン交換樹脂等によってさらに精製してもよい。

**【0044】**

<2>シロイノソースからシロイノシトール・ホウ酸複合体を経ずにシロイノシトールを製造する方法

第2の発明は、シロイノソースを含有する溶液中において、シロイノソースを水素化ホウ素金属塩を用いて還元し、ミオーイノシトール及びシロイノシトールを含有する混合液を得る第1の工程、前記混合液に酸を加えて混合液中のシロイノシトール・ホウ酸複合体を溶解させ、かつ溶液を0.01規定以上の酸性溶液に調整する第2の工程、及び前記酸性溶液に、水溶性有機溶媒をミオーイノシトールが析出しない量で加えて、シロイノシトールのみを析出させる第3の工程を含む、シロイノシトールの製造方法に関する

発明である。

【0045】

シロイノソースを含有する溶液において、シロイノソースを水素化ホウ素金属を用いて還元した場合、溶液中には、還元されて生じたシロイノシトールとミオーイノシトールの他、ホウ酸、および金属イオンが存在するために、シロイノシトールの一部は、水に不溶のシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成し、溶液成分のみからシロイノシトールを精製する場合、収率が低下する。第2の発明は、シロイノソースの還元によって得られるミオーイノシトール及びシロイノシトールを含有する混合液中で、該混合液中に少量生成するシロイノシトール・ホウ酸複合体を酸に溶解し、得られた酸性溶液からシロイノシトールのみを析出させて精製することを目的とする。

【0046】

第2の発明の第1の工程において、「シロイノソースを含有する溶液」は、例えば、培地や溶液中で微生物を用いてミオーイノシトールを酸化することによって得られる（特開 2003-102492号公報）ものを使用することができる。微生物酸化によって得られるシロイノソースは、精製した後に溶解して用いてもよいが、培養液を用いてもよい。「シロイノソースを含有する溶液」は、この培養液のようにシロイノソース以外の物質を含むものであってもよい。また、白金触媒でミオーイノシトールを酸化して調製したシロイノソースを溶解して使用することもできる。

【0047】

還元を用いる水素化ホウ素金属は、水系中でシロイノソースをシロイノシトールに還元でき、かつ、ホウ素を遊離することのできる還元剤であれば特に限定されないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムを例示することができる。

【0048】

シロイノソースの還元反応は、例えば、20% (w/v) 以下の含量でシロイノソースを溶解した溶液に、還元剤を粉末または、水溶液として添加することで行うことができる。この際に溶液を攪拌することが好ましい。また、還元反応により反応熱が発生することがあるが、生成したイノソースの分解を押さえるために、反応液を 50℃ 以下になるように制御するのが望ましい。さらに、還元剤の一部が分解して水素ガスが発生することがあるが、水素ガスの発泡を押さえるために消泡剤などを添加しておくことが好ましい。

【0049】

このようにして、シロイノソースは、シロイノシトールとミオーイノシトールに還元され、溶液中にはシロイノシトールとミオーイノシトールが混合状態で存在する。この時、シロイノシトールは、濃度が約 1.6% (w/v) を超えると、徐々に結晶化を始める。通常、5% (w/v) のシロイノソース水溶液の還元により、約 3% (w/v) ミオーイノシトール、約 2% (w/v) シロイノシトールが生じるが、室温で数時間放置すると、シロイノシトールの過飽和部分の約 0.4% (w/v) が結晶化を始める。さらに、シロイノソースの還元により得られたシロイノシトールとミオーイノシトールとの混合液には、ホウ酸が含まれるために、シロイノシトールの一部が、シロイノシトール・ホウ酸複合体を形成し始める。第2の発明の製造方法においては、第1の工程の後、直ぐに第2の工程を行ってもよいが、シロイノシトール・ホウ酸複合体は酸処理によって溶解するため、第1の工程の後、しばらく放置した後に第2の工程を行ってもよい。

【0050】

第2の工程は、第1の工程によって得られた「ミオーイノシトール及びシロイノシトールを含有する混合液」に酸を加えて、混合液中のシロイノシトール・ホウ酸複合体を溶解し、溶液を 0.01 規定以上の酸性溶液に調整する。この時、使用される酸は塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸を使用することができるが、好ましくは塩酸または硫酸が使用される。

【0051】

第3の工程では、第2の工程で得られる酸性溶液に、ミオーイノシトールを析出させず

、シロイノシトールのみを析出させる量の水溶性有機溶媒を加える。この時使用される水溶性有機溶媒は、シロイノシトールを析出させ、ミオイノシトールを溶解させた状態を満足するものであれば特に限定されないが、エタノールまたはメタノールまたは1-プロパノールが望ましい。

#### 【0052】

ミオイノシトールを析出させず、シロイノシトールのみを析出させる量とは、例えば、酸性溶液に対して、エタノールの場合0.2~0.4倍容、メタノールの場合0.2~0.8倍容、1-プロパノールの場合0.2~0.4倍容であり、好ましくは、酸性溶液に対して、エタノールの場合0.35~0.45倍容、メタノールの場合0.45~0.55倍容、1-プロパノールの場合0.35~0.45倍容である。

#### 【0053】

水溶性有機溶媒を混合する際には、混合系が、均一溶液の場合は、必ずしも攪拌する必要は無いが、懸濁液の場合攪拌することが好ましい。混合する際の温度は、シロイノシトールのみが析出する温度であれば、特に限定されないが、好ましくは-10℃~50℃、より好ましくは4℃~35℃である。混合する時間は、好ましくは15~76時間、より好ましくは、20時間~24時間である。

#### 【0054】

このような条件で水性有機溶媒を混合する場合、シロイノシトールのみが析出する。析出したシロイノシトールを、ろ過または、遠心分離などの通常の固液分離操作によって、固体として取り出すことができる。この固体は、ほぼ純粋なシロイノシトールのみからなるが、必要があれば、再結晶などの方法によって、結晶として得ることもできる。より純度を上げるために、析出したシロイノシトールを水に溶解した後、イオン交換樹脂等によってさらに精製してもよい。

#### 【0055】

##### [実施例]

以下、実施例を示して本発明を具体的に説明する。

#### 【実施例1】

#### 【0056】

<シロイノシトール・ホウ酸複合体の形成、および形成条件の検討>

粉末のシロイノソース 100 g を 500 ml の熱水に溶解し、室温まで冷却後、水を加えて 900 ml になるようにした。この溶液を 5 規定 NaOH 水溶液を用いて、pH 7.5 に合わせ、さらに水を加えて、1 リットルになるようにした。

#### 【0057】

この溶液に、攪拌しながら、NaBH<sub>4</sub> 5.9 g を粉末で徐々に 15 分かけて加え、還元反応を行なった。反応溶液は反応熱により 38℃ まで温度が上昇した。30 分後、32℃ まで冷却された反応液に、ホウ酸 67.5 g と NaCl 72.2 g を溶解させ、複合体形成溶液を調製した。この溶液の pH は 5.9 であった。

#### 【0058】

次に、8 規定 NaOH 水溶液を用いて、pH 6.0 に調整した複合体形成溶液を 200 ml 容の蓋付きのプラスチック容器に 100 ml 取り分け、さらに、8 規定 NaOH 水溶液を用いて pH 7.0 に調整した複合体形成溶液を同様の操作で 100 ml 取り分け、さらに、pH 8.0、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、12.0 および 12.8 になるように調整した複合体形成溶液も、順次、100 ml 取り分けた。

#### 【0059】

このように pH 調整された溶液は、徐々に沈殿を形成し始めた。1 日おきに沈殿をろ別し、ろ液は 8 規定 NaOH 水溶液を用いて、pH を所定の pH に調整した後にもとの容器に戻し、得られた沈殿は乾燥後、重量を測定した。本来、還元によって生成するシロイノシトールが全てシロイノシトール・ホウ酸複合体になり、かつ、全てが沈殿として得られた場合、沈殿の重量は 61.8 g になるため、各 pH 調整された溶液から得られた沈殿の重量を 1 日おきに積算し、これを理論収量の 61.8 g で割った値を、シロイノシトール・

ホウ酸複合体沈殿の回収率とした。

【0060】

このようにして得られた数値を、表にまとめると以下の様になった。

表中の灰色部分は、回収率が90%を超えた試験区を示す。

【0061】

【表1】

表 1

処理pH	シロイノシトールホウ酸複合体沈殿の回収率						
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
6	9.4%	17.9%	25.5%	32.4%	38.6%	44.2%	49.2%
7	21.7%	38.4%	51.2%	61.1%	68.7%	74.6%	79.1%
8	42.4%	65.7%	78.6%	85.6%	89.5%	91.6%	92.8%
9	66.9%	86.3%	91.9%	93.6%	94.0%	94.2%	94.2%
9.5	82.9%	92.9%	94.1%	94.2%	94.2%	94.2%	94.2%
10	57.5%	79.9%	88.6%	92.1%	93.4%	93.9%	94.1%
10.5	41.5%	64.7%	77.7%	85.0%	89.0%	91.3%	92.6%
11	36.8%	59.2%	72.8%	81.2%	86.3%	89.4%	91.3%
12	29.2%	49.4%	63.3%	72.9%	79.5%	84.1%	87.2%
12.8	25.4%	44.0%	57.6%	67.5%	74.7%	80.0%	83.8%

【0062】

表1に示されるように、処理pH9.5の試験区が最もシロイノシトール・ホウ酸複合体沈殿形成に適していることが判る。また、pH9.0、pH9.5、pH10.0の試験区は4日目までに90%以上の回収率を示し、回収率は延長しても94%で一定になることが判る。

【0063】

pH9.5の試験区の7日目のろ液のNMR分析から、溶液中には、5.9% (w/v) のミオイノシトールと、約0.2% (w/v) のシロイノシトールが残留していることが判明した。つまり、0.2% (w/v) 以上の濃度のシロイノシトール・ホウ酸複合体は、本方法によって沈殿として取り出すことができることが判る。

【実施例2】

【0064】

<シロイノソース還元混合液からシロイノシトール・ホウ酸複合体を形成させ、複合体を溶解した後、イオン交換樹脂を用いてシロイノシトールを遊離、脱塩する方法>

粉末のシロイノソース10g (56mmol) を50mlの熱水に溶解し、室温まで冷却後、水を加えて90mlになるようにした。この溶液を5規定NaOH水溶液を用いて、pH7.5に合わせ、さらに水を加えて、100mlになるようにした。

【0065】

この溶液に、攪拌しながら、NaBH<sub>4</sub> 0.59gを粉末で徐々に15分かけて加え、還元反応を行なった。反応溶液は反応熱により36℃まで温度が上昇した。30分後、31℃まで冷却された反応液に、ホウ酸 6.75gとNaCl 7.22gを溶解させ、複合体形成溶液を調製した。次に、この複合体形成溶液を5規定NaOH水溶液を用いて、pH9.5に調整し、攪拌しながら、pHスタット装置を取りつけ、5規定NaOH水溶液を用いて、pH9.5を維持する様にした。3日後に複合体形成溶液中に析出した沈殿をろ過し、少量の水で洗浄し、乾燥後、5.71g (20.5mmol) のシロイノシトール・ホウ酸複合体を得た。

【0066】

得られたシロイノシトール・ホウ酸複合体5.71gに1.05規定の塩酸溶液を230ml加え、シロイノシトール・ホウ酸複合体を溶解し、溶解液を得た。この溶解液は、0.2規定の酸性溶液であった。次に、カラムに詰めた強酸性イオン交換樹脂 (DuoliteC20、H<sup>+</sup>タイプ、住友化学) 200mlに溶解液を1分間に2mlの流速で通過させ、得られた溶出液を、カラムに詰めた強塩基性イオン交換樹脂 (DuoliteA116、OH<sup>-</sup>タイプ、住友化学) 400mlに通過させた。得られた溶出液を濃縮し、白色粉末3.52g (19.5mmol) を得た。この

白色粉末は、NMRによる分析で、シロ-イノシトールであることが判った。また、シロ-イノソースからの収率は35%であった。

#### 【実施例 3】

##### 【0067】

＜シロ-イノソース還元混合液からシロ-イノシトール・ハウ酸複合体を形成させ、複合体を溶解した後、有機溶媒沈殿を用いてシロ-イノシトールを遊離、結晶化する方法＞

粉末のシロ-イノソース 10 g (56mmol) から、実施例 2 に示す方法と同様の方法で調製した 5.71 g (20.5mmol) のシロ-イノシトール・ハウ酸複合体を原料とした。

##### 【0068】

シロ-イノシトール・ハウ酸複合体 5.71 g を 100ml 容の蓋付き三角フラスコに攪拌子と一緒に入れ、22.8ml の 1.83 規定の塩酸溶液を加えて、懸濁溶液を調製した。攪拌 1 時間後、メタノールを 23ml 加えて、さらに攪拌した。5 時間後、懸濁溶液をろ過し、固体を少量のメタノールで洗浄し、乾燥させ、粗シロ-イノシトール 3.58 g (20.0mmol) を得た。

##### 【0069】

さらに、得られた粗シロ-イノシトール 3.58 g を 230ml の水に溶解し、強酸性イオン交換樹脂 (DuoliteC20・H<sup>+</sup> タイプ) 20ml、強塩基性イオン交換樹脂 (DuoliteA116・OH<sup>-</sup> タイプ) 40ml を加えて攪拌した。攪拌 30 分後に、イオン交換樹脂をろ別し、得られたろ液を濃縮し、白色粉末 3.41 g (18.9mmol) を得た。この白色粉末は、NMR による分析で、シロ-イノシトールであることが判った。また、シロ-イノソースからの収率は 34% であった。

#### 【実施例 4】

##### 【0070】

＜シロ-イノソースを還元した後、直接、シロ-イノシトールを遊離、結晶化させる方法＞

粉末のシロ-イノソース 5 g (28mmol) を 40ml の熱水に溶解し、室温まで冷却後、この溶液を 5 規定 NaOH 水溶液を用いて、pH 7.5 に合わせ、水を加えて 45ml になるようにした。

##### 【0071】

この溶液に、攪拌しながら、NaBH<sub>4</sub> 0.29 g を粉末で徐々に 15 分かけて加え、還元反応を行なった。反応溶液は反応熱により 37℃ まで温度が上昇した。30 分後、30℃ まで冷却された反応液を、5 規定塩酸を用いて、pH 1.0 に調整した。その後、水を加えて 50ml になるようにし、0.1 規定の酸性溶液とした。次に、この溶液に、攪拌しながら、メタノール 25ml を加えたところ、溶液は 10 分後から徐々に濁り始め、さらに、この懸濁溶液を 24 時間攪拌した。24 時間後、懸濁溶液をろ過し、少量のメタノールで洗浄し、乾燥後、1.55 g (8.6mmol) の粗シロ-イノシトールを得た。

##### 【0072】

さらに、得られた粗シロ-イノシトール 1.55 g を 120ml の水に溶解し、強酸性イオン交換樹脂 (DuoliteC20・H<sup>+</sup> タイプ) 10ml、強塩基性イオン交換樹脂 (DuoliteA116・OH<sup>-</sup> タイプ) 20ml を加えて攪拌した。攪拌 30 分後に、イオン交換樹脂をろ別し、得られたろ液を濃縮し、白色粉末 1.51 g (8.3mmol) を得た。この白色粉末は、NMR による分析で、シロ-イノシトールであることが判った。また、シロ-イノソースからの収率は 30% であった。

#### 【産業上の利用可能性】

##### 【0073】

本発明の製造方法の何れもが、医薬として有用なシロ-イノシトールの工業的製造に利用できるものであり、産業上に有用である。



## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 高純度のシロースイノシトールを工業規模で効率よく製造する。

【解決手段】 シロースイノシトール及びシロースイノシトール以外の中性糖を含有する混合液に、該混合液中の溶解シロースイノシトールの2モル倍以上のホウ酸及び金属塩を加え、かつ該混合液のpHを8.0～11.0に調整することにより、シロースイノシトール・ホウ酸複合体を形成させ、前記複合体を混合液から分離し、分離した複合体を酸に溶解して酸性溶液又は酸性懸濁液を調製し、イオン交換樹脂等を用いた精製法又は水溶性有機溶媒を用いた析出法によって該酸性溶液又は酸性懸濁液からシロースイノシトールを精製する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 5 3 4 9 1
受付番号	5 0 3 0 1 7 0 2 5 9 1
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 1 0 月 2 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年10月14日
-------	-------------

特願 2 0 0 3 - 3 5 3 4 9 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 4 2 0 0 2 ]

1 . 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 6 日  
新規登録  
東京都中央区日本橋本石町 4 丁目 4 番 2 0 号  
北興化学工業株式会社